

**PSYCHOPHARMAKA UND VERÄNDERUNGEN
IM ELEKTROKARDIOGRAMM**

Rainer Hanika

1975

Aus dem Institut für die Prophylaxe der Kreislaufkrankheiten
bei der Universität München (August-Lenz-Stiftung)
Direktor: Prof. Dr. med. G. Schimert

PSYCHOPHARMAKA UND VERÄNDERUNGEN
IM ELEKTROKARDIOGRAMM

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rainer Hanika

aus

Gauting

Jahr

1974



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Naumann

Prof. Dr. Fritz

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Schwiegk

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 4. 2. 1975

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Literaturübersicht	3
3. Eigene Feststellungen	7
4. Untersuchungs- und Auswertungsmethodik	8
5. Ergebnisse	32
6. Diskussion	39
7. Zusammenfassung	44
8. Literaturverzeichnis	45
9. Abbildungen und Tabellen	48

1. Einleitung

Mit Einführung moderner Psychopharmaka in die Psychiatrie im Jahre 1952 (L a b o r i t et al. 12) ist es möglich geworden, psychisch Kranke mit „internistischen Behandlungsformen wie Tabletten und Injektionen " (H a r t - m a n n 8) zu therapieren.

Die Auswirkungen einer Pharmakopsychiatrie zeigen sich sowohl in einer kürzeren Verweildauer hospitalisierter Kranker als auch in einer Abnahme der Rezidivhäufigkeit. Man darf wohl davon ausgehen, daß eine gezielte Psychopharmakotherapie Fachgebieten, wie z.B. der Rehabilitation, der Sozialpsychiatrie etc. den Weg geebnet hat. Die praktische Bedeutung einer Behandlung mit Psychopharmaka wird in einer neueren Untersuchung von E c k m a n n (6) aufgezeigt, wonach von 5959 Entlassungen des Jahrganges 1972 der Landeskrankenhäuser Schleswig-Holsteins 51,1 % mit Psychopharmaka verschiedenster Form behandelt wurden.

Neben diesen positiven Wirkungseffekten sind seit langem unerwünschte Nebenwirkungen auf die Psyche, das Vegetativum und die Motorik bekannt. So können z.B. antriebssteigernde Medikamente - wie Psychostimulantia - Verwirrheitszustände und Halluzinationen sowie vegetative Entgleisungen hervorrufen. Dagegen zeigen sog. Neuroleptika, deren vorwiegender Wirkungseffekt über das Stammhirn läuft, nicht selten extrapyramidal-motorische Reaktionen im Sinne von Muskelkrampfständen und Parkinsonphänomenen.

Aus der Gruppe der Psychopharmaka wiesen die sog. Reserpine auf eine mögliche Herz-Kreislaufkomplikation hin. Depressiv Kranke erlitten nach Gaben dieser Stoffklasse Kreislaufkrisen im Sinne einer Hypotonie. Gelegentlich wurden apoplektiforme Insulte beschrieben (16). Durch diese unerwünschten Nebenwirkungen wurden reserpinhaltige Medikamente seit 1966 zunehmend aus dem Handel gezogen.

In den letzten Jahren wurde immer wieder auf die Gefahren von Herz-Kreislaufstörungen nach längerer Gabe von Psychopharmaka hingewiesen (1, 3, 11, 18, 19, 21, 22). Erstaunlicherweise wurden quantitative Methoden, wie z.B. das EKG, als Kriterium für die Erfassung derartiger Nebenwirkungen kaum herangezogen.

Im Rahmen einer großangelegten epidemiologischen Langzeituntersuchung des Institutes für die Prophylaxe der Kreislaufkrankheiten bei der Universität München (August-Lenz-Stiftung) haben wir uns deshalb u.a. die Frage gestellt, inwieweit zwischen EKG-Veränderungen und Gaben von verschiedenen Psychopharmaka ein Zusammenhang besteht.

2. L i t e r a t u r ü b e r s i c h t

Die Zahl der Veröffentlichungen über EKG-Veränderungen nach Gaben von Psychopharmaka hat besonders in den letzten 3 - 4 Jahren zugenommen. Überschaute man sie näher, so kann man sie zwanglos in Einzelbeschreibungen und Beobachtungen unter Zuhilfenahme von statistisch-mathematischen Methoden unterteilen.

Zweifellos haben Einzelbeschreibungen ihren Wert darin, daß sie auf eine besondere Problematik hinführen. Allerdings lassen sie sich bei späteren Vergleichen mit prospektiv geplanten Studien nicht verwerten, da sie keine aussagekräftigen Ergebnisse erwarten lassen. Andere Untersuchungen größeren Umfangs weisen lediglich auf Rohwerte und Prozentzahlen hin (2, 4, 25). Auch hier dürfte eine Auswertung bzw. ein Vergleich mit eigenen Untersuchungen erheblich erschwert sein. Veröffentlichungen, in denen wahrscheinlichkeitsstatistische Methoden verwendet worden sind, sind selten (21).

Untersuchungen über die Incidenz von EKG-Veränderungen nach Behandlung mit Psychopharmaka konnten wir nicht finden, d.h. also über die Zahl der psychisch Kranken, bei denen innerhalb eines bestimmten Zeitraumes EKG-Veränderungen nach Behandlung mit Psychopharmaka zu beobachten gewesen wären. Auch konnten wir keine Ergebnisse über die Praevalenz von EKG-Veränderungen nach Behandlung

mit Psychopharmaka, also über die Wahrscheinlichkeit, mit der EKG-Veränderungen nach einer neuroleptischen bzw. antidepressiven Behandlung an einem bestimmten Stichtag eintreten, finden.

Um aber trotzdem eine Übersicht über die vorliegende Literatur zu unserem Thema zu geben, scheint es notwendig, das Gesamtmaterial an Literatur in Einzelbeschreibungen und größere zum Teil statistisch ausgewertete Beobachtungen zu unterteilen.

a) Einzelbeschreibungen

O k a m o t o (20) berichtet über 7 Fälle von EKG-Veränderungen nach Gabe von Psychopharmaka, wobei er insbesondere T-Wellenveränderungen als die häufigste EKG-Abnormität feststellen konnte.

M o c c e t t i (17) schreibt anhand von 4 Fällen den tricyclischen Antidepressiva eine spezifische Kardiotoxizität zu. Für die Gruppe der Phenothiazine, speziell der aliphatischen und der Piperidin-Derivate, kommt F.J. A y d, jr. (1) zu dem gleichen Schluß.

Untersuchungen von H u s t o n und B e l l (9) sprechen für dosisabhängige EKG-Veränderungen. Sie fanden bei Verabreichung von täglich 300 mg Thioridazin in 50 %, bei bis zu 900 mg täglich in 70 % der Fälle EKG-Veränderungen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch P i s c h l (22).

b) Beobachtungen

S u w a (26) fand bei 276 mit Psychopharmaka behandelten psychisch kranken Männern und 137 Frauen EKG-Veränderungen im Sinne von Tachycardie in 82 Fällen (28,9 %), Tachycardie + ST- bzw. T-Veränderungen in 65 Fällen (22,9 %) und ST + T-Veränderungen allein in 89 Fällen (31,3 %). Ganz allgemein traten bei Männern in 161 Fällen (58,3 %) und bei den Frauen in 91 Fällen (66,4 %) EKG-Abnormalitäten auf. Weiter führt der Verfasser aus, daß von seinen 413 Patienten 262 mit Phenothiazinen behandelt worden waren. Bei dieser Gruppe fand er unter 165 psychisch Kranken (63 %) EKG-Störungen. In 100 Fällen, bei denen eine Kombination von Phenothiazinen und Butyrophenonen verabreicht worden war, konnten bei 69 Kranken abweichende EKG-Befunde festgestellt werden.

B a n und J e a n (2) fanden bei 114 langjährig hospitalisierten schizophrenen Kranken, die während 4 Monaten unter Psychopharmaka standen, bei 29 Patienten EKG-Veränderungen.

Die Verfassen weisen besonders darauf hin, daß Thioridazine signifikant häufiger EKG-Veränderungen machen als Trifluoperazin und Chlorpromazin. Insgesamt waren bei diesen Autoren alle EKG-Veränderungen reversibel.

Nach B o r d a (4) boten die Untersuchungen an 4074 Patienten mit präexistenten kardiovaskulären Er-

krankungen, von denen 80 mit Antidepressiva behandelt wurden, keinen Hinweis dafür, daß unter der Therapie mit tricyclischen Antidepressiva das Risiko cardiotoxischer Nebenwirkungen bzw. eines plötzlichen Todes größer ist. Bei den Patienten traten Arrhythmien und Blockierungen der Erregungsausbreitung sowie Synkopien, Hypotensionen, Herzinsuffizienzen und cardiogene Schocks mit und ohne Einnahme von tricyclischen Antidepressiva gleich häufig auf. Plötzliche Todesfälle wurden bei der Patientengruppe, die Antidepressiva einnahmen, in 5 % der Fälle registriert, bei den Patienten ohne Antidepressivabehandlung in 8,2 %.

Eine prospektiv geplante Untersuchung führte K a l t e r b a c h (11) an 68 mit Psychopharmaka behandelten psychisch Kranken mit einem Durchschnittsalter von 58 Jahren und 61 klinisch gesunden Kontrollpersonen mit einem Durchschnittsalter von 67 Jahren durch. 54 % der mit Psychopharmaka behandelten Patienten und 11 % der Kontrollpersonen wiesen EKG - Veränderungen auf.

3. Eigene Fragestellungen

Angeregt durch diese Untersuchungsergebnisse und durch das praktische Interesse im täglichen Umgang mit Psychopharmaka erschienen uns in Zusammenarbeit mit einer großangelegten Studie des Institutes für Kreislaufprophylaxe in München folgende Fragen notwendig:

1. Lassen sich hinsichtlich des Merkmals EKG-Veränderungen Unterschiede zwischen den Gruppen der mit und ohne tricyclische Psychopharmaka behandelten psychisch Kranken jenseits des 40. Lebensjahres feststellen ?
2. Lassen sich hinsichtlich des Merkmals EKG-Veränderungen Unterschiede zwischen den Geschlechtern sowie den Altersgruppen der mit und ohne tricyclische Psychopharmaka behandelten psychisch Kranken jenseits des 40. Lebensjahres feststellen ?
3. Lassen sich hinsichtlich des Merkmals EKG-Veränderungen Unterschiede zwischen den Gruppen der mit und ohne tricyclisch-antidepressiv und tricyclisch-neuroleptisch behandelten psychisch Kranken jenseits des 40. Lebensjahres feststellen ?
4. Lassen sich hinsichtlich des Merkmals EKG-Veränderungen Unterschiede zwischen der neuroleptischen Potenz, der verordneten tricyclischen und nicht tricyclischen Neuroleptika jenseits des 40. Lebensjahres feststellen ?
5. Lassen sich hinsichtlich des Merkmals EKG-Veränderungen Unterschieden zwischen den chemischen Konstitutionsgruppen - Phenothiazine, Thioxanthene, Butyrophenone - jenseits des 40. Lebensjahres feststellen ?
6. Lassen sich hinsichtlich des Merkmals EKG-Veränderungen Unterschiede zwischen den Gruppen der mit und ohne tricyclischen Psychopharmaka und Herzglykosiden behandelten psychisch Kranken jenseits des 40. Lebensjahres feststellen ?

4. U n t e r s u c h u n g s- u n d A u s w e r t u n g s- m e t h o d i k

Die vorliegende Untersuchung wurde in einem Zeitraum von Oktober 1970 bis Februar 1973 an 8 psychiatrischen Krankenhäusern der Bundesrepublik Deutschland durchgeführt.

Insgesamt wurden 879 Männer und 873 Frauen = 1752 psychisch Kranke - jenseits des 40. Lebensjahres mit einer Verweildauer von 2 und mehr Jahren in die Untersuchung einbezogen.

Zunächst beschäftigten wir uns mit der Analyse unserer Fragestellungen (P r o p p e, 24). Vorrangig interessierte es, ob die notwendigen Informationen zur Klärung der Fragen auch gewonnen werden konnten. So zeigte sich z.B., daß es nicht möglich war, die bis zum Zeitpunkt der Untersuchung verabreichten Gesamtdosierungen an Psychopharmaka festzustellen. Wir waren lediglich in der Lage, uns auf die derzeitigen Gaben von Psychopharmaka und deren Einzeldosierung zu stützen. Die Frage also, inwieweit Beziehungen zwischen den möglichen EKG-Veränderungen und der Gesamtdosierung der verabreichten Psychopharmaka bestehen, mußte von vornherein fallengelassen werden.

Von großem Interesse wäre gewesen, als dritte Dimension die psychiatrische Diagnose mit einzubeziehen. Diese ist aber ein qualitatives Merkmal, das erheblichen Beobachterabweichungen unterliegt. Es schien uns deshalb nicht ratsam, nosologisch-psychiatrische Einheiten in die Untersuchung aufzunehmen.

Die Beeinflussung der Fragestellungen durch den Zeitfaktor war insofern gegeben, als sich die Untersuchung über einen Zeitraum von 2 1/2 Jahren hinziehen mußte. Dies ließ sich aus organisatorischen Gründen nicht ändern.

Bei der Analyse der Fragestellungen war die Beachtung der Merkmale "Geschlecht" und "Alter" von ganz besonderer Bedeutung.

Hier mußte auf die Bildung von Vergleichsgruppen und die Homogenität derartiger Gruppen geachtet werden.

Als Trennungskriterium der Vergleichsgruppen wurde das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein von EKG-Veränderungen gewählt. Die Beurteilung der EKG-Veränderungen erfolgte durch Prof. Dr.med. H. S c h w a l b , Institut für die Prophylaxe der Kreislauferkrankungen bei der Universität München (August-Lenz-Stiftung).

Die hier zu bearbeitende Fragestellung ergab sich aus dem Zusammenhang im Rahmen der ganzen Studie. Aus der Literatur ist bekannt, daß Veränderungen leichten Grades im EKG durch Psychopharmaka hervorgerufen werden. Es sollten in dieser Arbeit nicht alle möglichen abnormen EKG-Befunde berücksichtigt werden, sondern nur solche Veränderungen, die eindeutig auf eine Störung des Myocardstoffwechsels oder auf eine organische Cardiopathie zurückgeführt werden können. Geringgradige Veränderungen des ST-T-Abschnittes wurden deshalb in diesem Zusammenhang nicht berücksichtigt, ebenso nicht nur vereinzelt auftretende Extrasystolen und imkomplette Schenkelblöcke. Auch abnormgroße R-S-Amplituden (Hypertrophiezeichen) ohne gleichzeitige Erregungsverspätung oder Störung der Erregungsrückbildung wurden hier nicht verwertet.

Im Rahmen der vorliegenden Fragestellung wurden folgende EKG-Veränderungen als pathologisch gewertet: Abnorme Q-QS-Zacken, höhergradige T-Veränderungen wie isoelektrische, biphasische oder negative T-Wellen, ST-Senkungen von 1 mm und mehr, komplette Schenkelblöcke, av-Block 2. u. 3. Grades, absolute Arrhythmie, multiple und salvenförmige sowie multilokuläre Extrasystolen in Ruhe oder nach Belastung.

Diese Befunde wurden auf dem Lochbeleg 2 an der entsprechenden Stelle eingetragen. Der Buchstabe a) bedeutet dabei Veränderung in Ruhe, b) Veränderung unmittelbar nach Belastung. Um eine schnelle Übersicht zu bekommen, wurden in Lochbeleg 2 bei der Zusammenfassung

der Risikofaktoren in Spalte 61 mit 3 angegeben. Pathologische EKS's mit eindeutigen Befunden einer ischämischen Laesion, Infarkt-EKG's, T-Negativität und ST-Senkungen von 1,5 mm und mehr wurden stärker bewertet und in Spalte 61 des Lochbeleges 2 mit 5 gekennzeichnet.

Die B e f u n d d o k u m e n t a t i o n wurde während der Untersuchung durch 3 Mitarbeiter vorgenommen. Vorarbeiten, wie z.B. die Erfassung harter Daten der Probanden, insbesondere Identifikationsmerkmale wie Name, Vorname, Krankenblatt-Nummer, Geburtsdatum, Wohnort, Geschlecht etc. wurden bereits vorher über die einzelnen Stationen der psychiatrischen Krankenhäuser vorgenommen. Die Auswertung der Elektrokardiogramme wurde zu einem späteren Zeitpunkt vorgenommen und auf die vorgefertigten Lochbelege übertragen. Diese Tatsache erleichterte den eigentlichen Untersuchungsgang sehr und machte ihn auch überschaubar. Die Untersuchung selbst war prospektiv geplant, bezog sich aber primär nicht auf die alleinige Klärung unserer Fragestellungen. Es war von vornherein eine statistische Auswertung vorgesehen.

Für die Befunddokumentation mußten zunächst die zu erfassenden Merkmalskategorien festgelegt werden. Dann wurde eine Datenanalyse vorgenommen, d.h. es wurde nochmals geprüft, ob die Merkmale für die Fragestellungen relevant waren. Beim dokumentieren muß ebenfalls darauf geachtet werden, daß sowohl das Negat als auch das Fehlen der Angabe beachtet wurde (27).

Da eine maschinelle Bearbeitung des Untersuchungsgutes von vornherein geplant war, wurde als Informationsträger ein Lochbeleg gewählt (Abbildung 1, 2 u. 3).

Die Verschlüsselung der Lochbelege hatte sich nach den Fragestellungen und nach dem Auswertungsziel zu richten. Dabei entspricht es einer alten Regel der Dokumentation, daß möglichst scharf definierte Grundbegriffe verwendet werden sollen, d.h. also beispielsweise das „Vorhandensein“ bzw. „Nichtvorhandensein“ von Merkmalen oder alternativen Klassifizierungen wie „normal“ und „krankhaft “. Insbesondere war darauf zu achten, daß sich die einzelnen Klassen bzw. Unterklassen gegenseitig ausschließen. In vielen Fällen aber kommt man mit alternativen Klassifizierungen nicht aus. Man muß dann gewisse Skalen von Unterklassen vorgeben. Ein typisches Beispiel für einen derartigen Skalenschlüssel war bei unserer Untersuchung die Einteilung der Neuroleptika nach ihrer Potenz. Hier unterscheidet man die Skala „ schwach, mittelstark, stark und sehr stark “. Bei einer derartigen Skala ist es wichtig, die Grenzen so festzulegen, daß dem jeweiligen Untersucher kein Ermessungsspielraum bleibt, ob er ein Neuroleptikum beispielsweise in die Klasse „schwach“ oder in die Unterklasse „mittelstark “ einordnen will. Man wird sich in solchen Fällen häufig mit Nominaldefinitionen behelfen müssen, insbesondere dann, wenn objektive Kriterien für die Grenzziehung zwischen zwei Unterklassen nur schwer oder gar nicht zu erhalten sind. Ein Beispiel

für eine derartige Nominaldefinition solcher Unterklassen bildet die Einteilung der Neuroleptika nach ihrer Potenz, wie sie die Klassifikation nach H a a s e (7) darstellt. Die Verschlüsselung der Psychopharmaka wurde nach dem „Index Psychopharmacorum “ von P ö l d i n g e r und S c h m i d l i n (23) vorgenommen.

Im einzelnen wurde folgende Schlüsselanweisung für die 3 Lochbelege aufgestellt:

Schlüsselanweisung

für den Lochbeleg „ Epidemiologische Untersuchung “
Institut für die Prophylaxe der Kreislaufkrankheiten,
München, Pettenkofer Straße 9 (1. Lochbeleg)

Spalte 1:

Projekt: 1 = Sinsheim, 2 = Weinheim, 3 = Düren, 4 = Urs-
berg, 5 = Schleswig, 6 = Hamburg, 7 = Kropp,
8 = Rickling.

Spalte 2:

Station: Diese Spalte bleibt zunächst frei.

Spalte 3 - 6 :

Laufende Nummern: Hier werden die laufenden Nummern der
untersuchten Patienten eingetragen. Links leere Kästchen
werden ausgenullt.

Spalte 7 :

Kartenart: Lochbeleg 1 = 1, Lochbeleg 2 = 2, Lochbeleg
3 = 3.

Spalte 8:

Geschlecht: 1 = männlich, 2 = weiblich

Spalte 9 u. 10:

Alter: Hier wird das Lebensalter des Patienten zum Zeit-
punkt der Untersuchung eingetragen.

Spalte 11 u. 12:

Monat der Untersuchung: Hier wird der Monat der Unter-
suchung eingetragen. Links leere Kästchen werden ausge-
nullt.

Spalte 13 u. 14:

Hier wird das Jahr der Untersuchung eingetragen.

Spalte 15 - 17:

Körpergröße: Hier wird die Körpergröße in Zentimetern an-
gegeben.

Spalte 18 - 20:

Körpergewicht: Hier wird das Körpergewicht in Kilogramm
angegeben. Links leere Kästchen werden ausgenullt.

Spalte 21 - 23 :

Relatives Gewicht: Errechnet durch Kilogramm ./ . Zentimetern minus 1 Meter. Die errechnete Zahl wird in Klartext eingetragen.

Spalte 24:

Gewichtsklasse: 1 = kleiner als 90 %, 2 = 90 bis 109 %, 3 = 110 bis 129 %, 4 = 130 bis 149 %, 5 = 150 bis 199 %, 6 = größer als 199 %.

Spalte 25 - 27:

Systolischer Blutdruck in Ruhe: Hier wird der minimale Wert von 2 bis 3 Untersuchungen eingetragen.

Spalte 28 - 30:

Diastolischer Blutdruck in Ruhe: Hier wird der minimale diastolische Blutdruckwert von 2 oder 3 Untersuchungen eingetragen.

Spalte 31 - 33:

Systolischer Blutdruck in Ruhe: Hier wird der maximale systolische Blutdruck in Ruhe von 2 bis 3 Untersuchungen eingetragen.

Spalte 34 - 36:

Diastolischer Blutdruck in Ruhe: Hier wird der maximale diastolische Blutdruck von 2 bis 3 Untersuchungen eingetragen.

Spalte 37 - 39:

Systolischer Blutdruck unmittelbar nach Belastung: Hier wird der systolische Blutdruckwert unmittelbar nach Belastung eingetragen.

Spalte 40 - 42:

Diastolischer Blutdruck unmittelbar nach Belastung: Hier wird der diastolische Blutdruckwert unmittelbar nach Belastung eingetragen.

Spalte 43 u. 44:

Armumfang in Zentimetern: Hier wird der Armumfang in Zentimetern eingetragen.

Spalte 45:

Systolischer Blutdruck in Ruhe: Hier werden zwei Werte klassifiziert: 1 = unter 140 mmHg und unter 160 mmHg.
2 = beide Werte zwischen 140 bis 159 mmHg.
3 = unter 160 mmHg und/oder = 160 mmHg.
4 = über oder = 160 mmHg.
5 = über oder = 190 mmHg.

Spalte 46:

Diastolischer Blutdruckwert in Ruhe: Hier werden zwei Messungen verschlüsselt:

- 1 = unter 90 mmHg und unter 95 mmHg
- 2 = beide Werte zwischen 90 - 94 mmHg
- 3 = unter 95 mmHg und/oder 95 mmHg
- 4 = über oder = 95 mmHg
- 5 = über oder = 110 mmHg

Spalte 47:

Systolischer Blutdruck nach Belastung:

- 1 = unter 200 mmHg
- 2 = über oder = 200 mmHg

Spalte 48:

Diastolischer Blutdruck nach Belastung:

- 1 = unter 100 mmHg
- 2 = über oder = 100 mmHg

Spalte 49:

Spezielle Verschlüsselung der Ruhe-Blutdruckwerte der Spalten 45 und 46:

- 1 = Ruhe-Blutdruck normal
- 2 = Grenzbereich
- 3 = labiler Hochdruck
- 4 = stabiler Hochdruck I
- 5 = stabiler Hochdruck II
- 6 = Hypotonie

Spalte 50:

Verschlüsselung des Belastungs-Blutdruckes der Spalten 47 und 48:

- 1 = Belastungs-Blutdruck normal
- 2 = Belastungs-Blutdruck erhöht

Spalte 51:

Behandelter Hochdruck: 1 = behandelter Hochdruck

Spalte 52:

Sonstiges: Hier werden besondere Auffälligkeiten in Klartext festgehalten für eine spätere Verschlüsselung.

Spalte 53 - 55:

Pulsfrequenz in Ruhe: Hier wird die Pulsfrequenz, abgenommen vom EKG, in Ziffern eingetragen. Links leere Kästchen werden ausgenullt.

Spalte 56 - 58:

Pulsfrequenz unmittelbar nach Belastung. Hier wird die Pulsfrequenz unmittelbar nach Belastung vom EKG in Ziffern angegeben. Links leere Kästchen werden ausgefüllt.

Spalte 59 - 61:

Pulsfrequenz 3 Minuten nach Belastung: Hier wird die Pulsfrequenz 3 Minuten nach Belastung vom EKG abgenommen und in Ziffern eingetragen. Links leere Kästchen werden ausgefüllt.

Spalte 62 u. 63:

Frequenz-Differenz zwischen Ruhe- und Belastungspuls: Hier wird die Frequenz-Differenz zwischen Ruhe- und Belastungspuls vom EKG abgenommen und in Ziffern eingetragen.

Spalte 64 u. 65:

Frequenz-Differenz zwischen Belastungspuls und Puls nach 3 Minuten: Hier wird die Frequenz-Differenz zwischen Belastungspuls und Puls nach 3 Minuten in Ziffern eingetragen.

Spalte 66:

Einteilung des Ruhepulses: 1 = unter 90/Minute
2 = über oder = 90/Minute

Spalte 67:

Belastungspuls: 1 = normal bei Männern unter 110/Minute
normal bei Frauen unter 140/Minute
2 = mäßig erhöht bei Männern 110-124/Min.
mäßig erhöht bei Frauen 140-154/Min.
3 = stark erhöht bei Männern über oder
= 125/Min.
stark erhöht bei Frauen über oder
= 155/Min.

Spalte 68:

Erholungspuls:

- 1 = normal bei Männern unter 90/Min.
normal bei Frauen unter 96/Min.
- 2 = mäßig erhöht bei Männern 90 - 99/Min.
mäßig erhöht bei Frauen 96 - 109/Min.
- 3 = stark erhöht bei Männern über oder = 100/Min.
stark erhöht bei Frauen über oder = 110/Min.

Spalte 69 - 71:

Besondere Verschlüsselung der Pulsfrequenz: Wird zunächst in Klartext für eine spätere Verschlüsselung eingetragen.

Spalte 72 - 74:

Cholesterin-Wert: Hier werden die Cholesterin-Werte in Ziffern eingetragen. Links leere Kästchen werden ausge-
nullt.

Spalte 75:

Klassifizierung der Cholesterin-Werte:

- 1 = unter 200 mg %
- 2 = über oder = 200 bis unter 230 mg %
- 3 = 230 bis 259 mg %
- 4 = 260 bis 289 mg %
- 5 = 290 bis 319 mg %
- 6 = 320 bis 349 mg %
- 7 = über oder = 350 mg %

Spalte 76 - 78:

Neutral-Fettwerte: Hier werden die Neutral-Fettwerte in Ziffern eingetragen.

Spalte 79:

Klassifizierung der Neutral-Fettwerte:

- 1 = unter 100 mg %
- 2 = 100 bis 169 mg %
- 3 = 170 bis 249 mg %
- 4 = über oder = 250 mg %

Spalte 80:

Besondere Verschlüsselung der Neutral-Fettwerte:
Hier werden besondere Auffälligkeiten zunächst in Klar-
text festgehalten.

Schlüsselanweisung

für den Lochbeleg „ Epidemiologische Untersuchung “
Institut für die Prophylaxe der Kreislaufkrankheiten,
München, Pettenkofer Straße 9 (2. Lochbeleg)

Spalte 1:

Projekt: 1 = Sinsheim, 2 = Weinheim, 3 = Düren, 4 = Urs-
berg, 5 = Schleswig, 6 = Hamburg, 7 = Kropp,
8 = Rickling.

Spalte 2 :

Station: Diese Spalte bleibt zunächst frei.

Spalte 3 - 6 :

Laufende Nummern: Hier wird die laufende Nummer des
Patienten eingetragen. Links leere Kästchen werden aus-
genullt.

Spalte 7:

Kartenart: Hier wird 2 = Kartenart 2 eingetragen.

Spalte 8 - 10:

Nüchtern-Blutzucker: Hier wird der Nüchtern-Blutzucker
in Ziffern eingetragen. Links leere Kästchen werden
ausgenullt.

Spalte 11 - 13:

Belastungs-Blutzucker: Hier wird der Belastungs-Blut-
zucker in Ziffern eingetragen. Links leere Kästchen
werden ausgenullt.

Spalte 14:

Klassifizierung des Nüchtern-Blutzucker:

1 =	unter	110 mg %
2 =	110 -	129 mg %
3 =	130 und mehr	mg %

Spalte 15:

Klassifizierung des Belastungs-Blutzuckers:

1 =	unter	150 mg %
2 =	150 -	179 mg %
3 =	180 -	224 mg %
4 =	225 und mehr	mg %

Spalte 16:

Elektrocardiogramm: 0 = nicht angefertigt
1 = komplett vorhanden
2 = Belastung fehlt
3 = Belastung wurde gestoppt

Spalte 17:

Ruhe-EKG: 1 = normal
2 = fraglich (evtl. bei Glykosidbehandlung)
3 = pathologisch

Spalte 18:

Belastungs-EKG: 1 = normal
2 = fraglich
3 = pathologisch

Spalte 19:

Q, QS-Veränderungen: 0 = keine
1 = vorhanden

Spalte 20:

Q, RS-Veränderungen: 0 = keine
1 = minus 30° nach links
2 = plus 120° nach rechts

Spalte 21:

Hypertrophie: 0 = keine
1 = links
2 = rechts.

Spalte 22 u. 23:

ST-Strecke: wobei Spalte 22 das Ruhe-EKG und
Spalte 23 das Belastungs-EKG berücksichtigt:

0 = keine
1 = ST - J bis 1 mm
2 = ST - J 0,5 bis 0,9 mm
3 = ST 0,5 bis unter 1 mm
4 = ST 1 mm bis 1,5 mm
5 = ST 1,5 mm und mehr
6 = Elevation

Spalte 24 u. 25:

T-Zacke: wobei Spalte 24 das Ruhe-EKG, Spalte 25 das
Belastungs-EKG berücksichtigt:

0 = keine Veränderungen
1 = kleiner als 1/8 R
2 = isoelektrisch oder biphasisch
3 = negativ 1 - 5 mm
4 = negativ 5 und mehr mm

Spalte 26 u. 27:

AV-Leitung: Spalte 26 berücksichtigt die AV-Leitung
in Ruhe, Spalte 27 in Belastung:

- 0 = keine Veränderungen
- 1 = Block ersten Grades
- 2 = Block zweiten Grades
- 3 = Block dritten Grades
- 4 = WPW

Spalte 28 u. 29:

I.V.-Leitungsstörung: Spalte 28 berücksichtigt die I.V.-
Leitungsstörung in Ruhe, Spalte 29 bei Belastung:

- 0 = keine Leitungsstörung
- 1 = einfache Leitungsstörung
- 2 = inkompletter Linksschenkelblock
- 3 = inkompletter Rechtsschenkelblock
- 4 = kompletter Linksschenkelblock
- 5 = kompletter Rechtsschenkelblock
- 6 = divergierender Block

Spalte 30 u. 31:

Arrhythmie: Spalte 30 berücksichtigt die Arrhythmie
in Ruhe,

Spalte 31 Arrhythmie bei Belastung:

- 0 = keine Arrhythmie
- 1 = ventrikuläre Extrasystolen
- 2 = multiloculäre ventrikuläre Extrasystolen
- 3 = supraventrikuläre Extrasystolen
- 4 = Knotenrhythmus
- 5 = Sinustachycardie
- 6 = Vorhofflimmern

Spalte 32 u. 33:

Besondere Verschlüsselung der EKG-Veränderungen:

- 0 = keine
- 1 = Knotenrhythmus
- 2 = paroxysmale Tachycardie
- 3 = Vorhofflimmern und ventrikuläre Extrasystolen
- 4 = Vorhofflimmern und multiloculäre ventrikuläre Extrasystolen

Spalte 34 u. 35:

Glykosid-Effekt: Wird zunächst in Klartext eingetragen
für spätere Verschlüsselung.

Spalte 36:

Rauchen: 0 = Nichtraucher
1 = unter 5 Zigaretten
2 = 5 - 20 Zigaretten
3 = mehr als 20 Zigaretten
4 = anderes Rauchen (Zigarren und/oder Pfeife)
8 = aufgehört
9 = unbekannt

Spalte 37:

Familiäre Risikofaktoren:

0 = unbekannt
1 = ein Elternteil oder Geschwister
2 = zwei Elternteile oder mehr Geschwister
(unter 70 Jahren an Herz/Kreislaufleiden
verstorben)

Spalte 38 u. 39:

Körperliche Aktivität: Spalte 38 wird später verschlüsselt
In Spalte 39 wird wie folgt verschlüsselt:

0 = bettlägerig
1 = sitzend
2 = sitzend und stehend arbeitend
3 = schwere körperliche Arbeit

Spalte 40:

Subjektive Symptomatik: 1 = nicht eruierbar

Spalte 41:

Subjektive Symptomatik: 1 = Dyspnoe in Ruhe
2 = Dyspnoe bei Belastung
3 = 1 + 2

Spalte 42:

Herzschmerzen: 0 = keine
1 = in Ruhe
2 = bei Belastung
3 = beides
4 = typische Angina pectoris

Spalte 43:

Schwindel: 0 = keiner
1 = im Stehen
2 = bei Belastung
3 = 1 + 2
4 = bei Lageänderung

Spalte 44:

Kopfschmerz: 0 = keiner
1 = häufig

Spalte 45:

Beobachtete Dyspnoe: 0 = keine
1 = vorhanden

Spalte 46:

Beobachtete Herzschmerzen: 0 = keine
1 = vorhanden

Spalte 47:

Sonstige subjektive Symptomatik: wird in Klartext verschlüsselt.

Spalte 48 - 61:

Risikofaktoren: Gerade Spaltenzahlen geben vorhandene (1) bzw. nicht vorhandene (0) Risikofaktoren an, und zwar familiäre in Spalte 48, Hochdruck in Spalte 50, Cholesterin und/oder Neutralfette in Spalte 52, Diabetes in Spalte 54, Übergewicht in Spalte 56, Rauchen in Spalte 58, EKG in Spalte 60 an.

Die ungeraden Spaltenzahlen 49 bis 61 ergeben die Schweregrade der Risikofaktoren, und zwar

0 = keine
1 = leicht
2 = schwer

Spalte 62:

Gesamtzahl der Herz-Kreislauf-Risikofaktoren: Hier werden die Einer in Ziffern angegeben.

Spalte 63:

Punktezahl der Risikofaktoren: Hier wird die Summe der Risikofaktoren in Ziffern angegeben.

Spalte 64:

Einteilung des Gefährdungsgrades:

0 = keiner
1 = leichter (1 - 2 Gefährdungspunkte)
2 = mittlerer (3 - 4 Gefährdungspunkte)
3 = schwerer (5 und mehr Gefährdungspunkte)

Spalte 65:

Altersklasse: 1 = bis 49
2 = 50 bis 59
3 = 60 und mehr

Spalte 66:

Geschlecht: 1 = männlich
2 = weiblich

Spalte 67:

Neuroleptika: 1 = tricyclische Neuroleptika

Spalte 68:

Neuroleptika: 1 = nicht tricyclische Neuroleptika

Spalte 69:

Tranquilizer: 1 = tricyclische Tranquilizer

Spalte 70 :

Tranquilizer: 1 = nicht tricyclische Tranquilizer

Spalte 71 :

Antidepressiva: 1 = tricyclische Antidepressiva

Spalte 72 :

Antidepressiva: 1 = nicht tricyclische Antidepressiva

Spalte 73:

Kombination von Psychopharmaka:

1 = Neuroleptika

2 = Tranquilizer

3 = Neuroleptika + Tranquilizer

4 = Antidepressiva

5 = Neuroleptika + Antidepressiva

6 = Tranquilizer + Antidepressiva

7 = Neuroleptika + Tranquilizer + Antidepressiva

Schlüsselanweisung

für den Lochbeleg „ Epidemiologische Untersuchung “
Institut für die Prophylaxe der Kreislaufkrankheiten,
München, Pettenkofer Straße 9 (Lochbeleg 3)

Spalte 1:

Projekt: 1 = Sinsheim, 2 = Weinheim, 3 = Düren, 4 = Urs-
berg, 5 = Schleswig, 6 = Hamburg, 7 = Kropp,
8 = Rickling.

Spalte 2 :

Station: Diese Spalte bleibt zunächst frei.

Spalte 3 - 6 :

Laufende Nummern: Hier wird die laufende Nummer des
untersuchten Patienten in Ziffern eingetragen. Links
leere Kästchen werden ausgenullt.

Spalte 7 :

Kartenart: Hier wird eine 3 eingetragen (Lochbeleg 3)

Spalte 8 - 11:

Psychiatrisch-neurologische Diagnose: Hier wird nach
dem ICD-Schlüssel der WHO verschlüsselt.

Spalte 12:

Herz-Kreislaufdiagnosen: 0 = ohne Befund
1 = unklar
2 = Verdacht auf CHK
3 = latente CHK
4 = Angina pectoris

Spalte 13: 1 = Verdacht auf Herzinfarkt
2 = alter Infarkt

Spalte 14: 1 = vegetative Kreislaufstörungen
2 = Hypotonie
3 = Hypertonie

Spalte 15: 1 = Belastungsinsuffizienz
2 = kompensierte Herzinsuffizienz
3 = manifeste Insuffizienz

Spalte 16: 1 = Rhythmusstörungen

Spalte 17 :

Andere Krankheiten: 1 = chronische Bronchitis
2 = Asthma

Spalte 18: 1 = chron. Gelenkrheuma

Spalte 19:

Andere Krankheiten werden in Klartext für spätere Verschlüsselung eingetragen.

Spalte 20 - 28:

Psychopharmaka: Diese werden nach dem Index psychopharmakorum 1969 von W. P ö l d i n g e r und P. S c h m i d l i n, Verlag Hans HUBER, Bern und Stuttgart, verschlüsselt.

Spalte 29 - 31:

Antiepileptika: In Spalte 29 wird ein Antiepileptikum, in Spalte 30 zwei in Spalte 31 werden drei Antiepileptika verschlüsselt, und zwar wie folgt:

- 1 = Barbiturate (Luminal, Apydan, Maliasin etc.)
- 2 = Pirimidone (Mylepsinum)
- 3 = Hydantoine (Zentropil, Mesantoin, Comital, Penhydan etc.)
- 4 = Succinimide (Petnidan, Petnutin etc.)
- 5 = Oxacolidine (Tridione)
- 6 = Carbamin-Derivate (Ospolot, Diamox)
- 7 = Bromide (Brosedan)
- 8 = Dibenzozepine (Tegretal)

Spalte 32 - 34:

Antiparkinsonmittel:

In Spalte 32 wurde ein Antiparkinsonmittel, in Spalte 33 wurden zwei, in Spalte 34 wurden 3 Antiparkinsonmittel verschlüsselt, und zwar wie folgt:

- 1 = Piperidin HCL (Akineton)
- 2 = Phenylglutarimid (Aturbal)
- 3 = Metixen (Tremarit, Tremaril)
- 4 = Trihexyphenidyl (Artane)
- 5 = PK-Merz

Spalte 35:

Herz-Kreislaufmittel: Glykoside

- 1 = Digitalis (Lanicor, Digimerck, Lanitop und Novodigal, Cedilanid)
- 2 = Strophanthin und Scilla (Combetin, Talusin, Taluvian, Scillaren, Caradrin)
- 3 = andere Glykoside

Spalte 36:

- 1 = coronar-wirksame Medikamente: (Intensain, Persantin, Isoptin, Utimin, Segontin)
2 = spezielle Beta-Blocker: (Dociton, Visken)
3 = Papaverin (Nyxanthan)

Spalte 37:

Nitrate: 1 = Nitrate

Spalte 38:

Purin-Derivate: (Apoplektal, Theophyllin, Cordalin, Cordabromin, Euphyllin)

Spalte 39:

Periphere Vasodilatoren: 1 = Raubasin, Lamuran, Stutgeron, Hexanicit, Ronicol, Hydergin, Cosaldon.

Spalte 40:

Antihypertonica: 1 = Modenol, Rauvopur, Lasix, Briserin, Adelphan, Bendigon.

Spalte 41:

Sympaticomimetica: 1 = Sympatol, Carnigen, Effortil, Novadral, Akrinor.

Spalte 42:

Antiarrhythmica: 1 = Chinidin

Spalte 43:

Antidiabetika: 1 = Rastinon, Eugluken
2 = Insulin

Spalte 44:

Asthmamittel: 1 = Alupent
2 = Cortison

Spalte 45:

Sonstige: Werden in Klartext aufgeschrieben.

Spalte 46:

Mit Clinium behandelte Patienten: 0 = Kontrollgruppe
1 = Clinium

Spalte 47 - 51:

Zufallszahlen: Die Zufallszahlen wurden der Randcorperation: Amillion random digits (Free Press, Glencoe 1955) entnommen und in der Dokumentationszentrale in Schleswig eingetragen

Spalte 52 - 54:

Zur besonderen Verwendung für spätere Verschlüsselung.

Spalte 55 - 57:

Systolischer Blutdruck im Stehen in Ziffern eintragen.
Links leere Kästchen werden ausgefüllt.

Spalte 58 - 60:

Diastolischer Blutdruck im Stehen: Links leere Kästchen werden ausgefüllt.

Spalte 61 - 63 :

Zur besonderen Verwendung.

Spalte 64 u. 65:

Beginn der Erkrankung: Hier werden Einer und Zehner des Jahres eingetragen.

Spalte 66 u. 67 :

Zeitspanne in Jahren bis zur Untersuchung. Hier werden Einer und Zehner der Jahre eingetragen.

Spalte 68 u. 69:

Hospitalisierung: Hier werden Einer und Zehner des Jahres des Beginns der Hospitalisierung eingetragen.

Spalte 70 u. 71:

Verweildauer des Patienten in Jahren bis zur Untersuchung. Hier werden Einer und Zehner der Jahre eingetragen.

Spalte 72:

Altersklassen: 1 = bis 49 Jahre
2 = 50 - 59 Jahre
3 = 60 und mehr Jahre

Spalte 73:

Geschlecht: 1 = männlich
2 = weiblich

Spalte 74:

Neuroleptika: 1 = tricyclisch

Spalte 75:

Neuroleptika: 1 = nicht tricyclisch

Spalte 76 :

Tranquilizer: 1 = tricyclische Tranquilizer

Spalte 77:

Tranquilizer: 1 = nicht tricyclische Tranquilizer

Spalte 78:

Antidepressiva: 1 = tricyclische Antidepressiva

Spalte 79:

Antidepressiva: 1 = nicht tricyclische Antidepressiva

Spalte 80:

Kombination der Psychopharmaka:

- 1 = Neuroleptika
- 2 = Tranquilizer
- 3 = Neuroleptika + Tranquilizer
- 4 = Antidepressiva
- 5 = Neuroleptika + Antidepressiva
- 6 = Tranquilizer + Antidepressiva
- 7 = Neuroleptika + Tranquilizer + Antidepressiva.

Im Laufe der Untersuchung von Oktober 1970 bis Februar 1973 entstanden insgesamt 1752 Karten, davon entfielen 879 auf Männer und 873 auf Frauen. Die entsprechenden Lochbelege wurden dann auf Lochkarten abgelocht und überprüft. Die Sortiervorgänge wurden mit einer IBM-Fachzählsortiermaschine vorgenommen.

Bei der Frage nach der A u s w e r t u n g s m e t h o -
d i k war für uns folgendes von Bedeutung : Inwieweit
sind irgendwelche Unterschiede - die man beobachtet -
auf Zufallseinflüsse zurückzuführen oder nicht ?

Um diese Frage beantworten zu können, muß man sich zunächst Vorstellungen über die möglichen Antworten machen. In der statistischen Methodik werden derartige Antworten in Form von Hypothesen vorgegeben, die man dann später testet. Viele medizinische Untersuchungen auf diesem Gebiet bevorzugen ein Verfahren, in dem jeweils nur der Einfluss eines Faktors auf das Kriterium „ EKG-Veränderungen“ untersucht wird. Soll eine Reihe von Faktoren getestet werden, so wird nacheinander Faktor für Faktor in seinem Einfluß auf das Kriterium untersucht. Diese Methodik hat den großen Nachteil, daß eventuelle Wechselwirkungen zwischen den Einflüssen von zwei Faktoren nicht aufgedeckt werden können. Unsere Problematik wurde daher mit den sogenannten dreidimensionalen Kontingenztafeln angegangen, bei der in Anlehnung an die Varianzanalyse nach L a n c e s t e r (13,14,15) von Faktoren gesprochen wird (10).

Betrachtet man die EKG-Veränderungen in diesem Sinne auch als Faktoren, so lassen sich bei der dreidimensionalen Kontingenztafel 3 Faktoren definieren, wie z.B. Faktor A = EKG-Veränderungen; Faktor B = Geschlecht; Faktor C = bestimmte Gruppen von Psychopharmaka. Zwischen diesen 3 Faktoren sind folgende Wechselwirkungen möglich:

Wechselwirkung A symbolisiert mit V_A

" B " " V_B

" A/C " " $V_{A C}$

" B/C " " $V_{B C}$

und schließlich eine Wechselwirkung $V_{A B C}$

Unsere Untersuchungsmethodik erforderte weiterhin noch ein Prüfmaß dafür, ob die 3 Faktoren überhaupt völlig unabhängig voneinander variieren. Dieses Prüfmaß wird mit VU bezeichnet und stets zu Beginn des Testes als erstes berechnet. Stellt sich nämlich heraus, daß die 3 betrachteten Faktoren unabhängig voneinander variieren, dann ist es natürlich sinnlos, noch zu prüfen, ob Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Faktoren bestehen. Die Formel für die dreidimensionale Kontingenztafel lautet:

$$V_{ABC} = V_U - V_{AB} - V_{AC} - V_{BC}$$

$$\sum_i \sum_j \sum_k \frac{[n_{ijk} - E(n_{ijk})]^2}{E(n_{ijk})} - \sum_i \sum_j \frac{[n_{ij.} - E(n_{ij.})]^2}{E(n_{ij.})}$$

$$- \sum_i \sum_k \frac{[n_{i.k} - E(n_{i.k})]^2}{E(n_{i.k})} - \sum_j \sum_k \frac{[n_{.jk} - E(n_{.jk})]^2}{E(n_{.jk})}$$

Dabei läuft $i = 1, \dots, g$; $j = 1, \dots, r$; und $k = 1, \dots, s$. In der Formel bedeutet n die beobachtete und $E(n)$ die erwartete Häufigkeit in jeder Zelle.

In der Formel bedeutet n die beobachtete und $E(n)$ die erwartete Häufigkeit in jeder Zelle.

Ein besonderes Problem bildet das Auftreten von Nullwerten in der Besetzung der Felder einer Kontingenztafel, wie es z.B. in den später zu besprechenden Tabellen IV und VI zu beobachten ist. An sich braucht man das Auftreten von Nullwerten nicht zu scheuen, solange die Erwartungswerte der entsprechenden Tabellenfelder noch in einer vernünftigen Größenordnung sind. Beim Auftreten von Nullfeldern ist aber die Regel nach C o c h r a n (5) zu befolgen, nach der es noch zulässig ist, den χ^2 -Test zu berechnen, wenn höchstens ein Viertel der Erwartungswerte unter 5 liegen. Liegt die Zahl der Nullfelder höher, so sind die Freiheitsgrade für den χ^2 - Wert nach folgender Formel zu berechnen: $FG = a \cdot b \cdot c \cdot (a + b + c) + 2$.

Zum Abschluss muss noch darauf hingewiesen werden, daß die Tabellen generell so angeordnet worden sind, daß im Tabellenkopf die Dimensionen und unter den eigentlichen Zahlenwerten noch einmal die χ^2 - Werte für die Wechselwirkungen aufgeführt wurden. Dabei bedeutet *) hinter dem χ^2 -Wert: das Ergebnis ist bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $= 0,05$ gesichert; **) das Ergebnis ist bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $= 0,01$ gesichert; ***) das Ergebnis ist bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $= 0,001$ gesichert.

5. E r g e b n i s s e

Die Beschreibung der Ergebnisse erfolgt nach den einzelnen Tabellen.

a) Beziehungen zum Geschlecht und Psychopharmakagruppen.

Das Gesamtkrankengut belief sich auf 1 7 5 2 psychisch Kranke. Davon waren 879 (50,2 %) Männer und 873 (49,8 %) Frauen (Tab. I). Von den Männern bekamen 335 (19,1 %) tricyclische Psychopharmaka und 82 (4,7 %) nicht-tricyclische Medikamente. Bei den Frauen wurden 402 (22,9 %) mit tricyclischen Präparaten und 129 (7,4 %) mit nicht-tricyclischen Medikamenten behandelt. Insgesamt bekamen also Frauen mehr Psychopharmaka als die Männer. Die dreifache Wechselwirkung war dabei gesichert (= 0,001).

b) Beziehungen zu EKG-Veränderungen und Altersklassen.

Wie Tabelle II zeigt, haben von der Gesamtzahl der Patienten (1752) 243 (13,9 %) Veränderungen im EKG aufzuweisen. Bei der Einteilung der Altersgruppen wurde der Zeitpunkt der Untersuchung berücksichtigt und danach in Patienten bis zu 59 Jahren und 60 Jahre und mehr eingeteilt. Dabei ergab sich, daß 898 (51,3 %) der Patienten bis zu 59 Jahren und 854 (48,7 %) 60 Jahre und mehr waren. Davon sind in der Gruppe der bis zu 59-jährigen 73 (4,2 %) EKG-Abnormitäten festzustellen und in der Gruppe der

60 Jahre und mehr 170 (9,7 %) Patienten mit EKG-Veränderungen. Die Patienten, die 60 Jahre und mehr waren haben eine relative Häufigkeit von $p = 0,2$ für EKG-Veränderungen, die bis zu 59 Jahren eine relative Häufigkeit von $p = 0,08$. Die dreifache Wechselwirkung war auch hier gesichert ($= 0,05$).

- c) Beziehungen zum Geschlecht und Antidepressiva- sowie Neuroleptika-Gruppen.

Tabelle III läßt erkennen, daß Männer in 328 (18,2 %) Fällen tricyclische Neuroleptika und in 78 (4,5 %) der Fälle nicht-tricyclische Neuroleptika sowie tricyclische Antidepressiva in 7 (0,4 %) der Fälle und in 4 (0,2 %) der Fälle nicht-tricyclische Antidepressiva bekamen. Von den Frauen erhielten 371 (21,2 %) tricyclische und 125 (7,1 %) nicht-tricyclische Neuroleptika und 31 (1,8 %) tricyclische und 4 (0,2 %) nicht-tricyclische Antidepressiva. Die Interpretation ist wie in Tabelle I vorzunehmen. Danach bekommen die Frauen mehr Psychopharmaka als die Männer. Auch hier ist die dreifache Wechselwirkung gesichert ($= 0,005$).

- d) Beziehungen zum Alter und EKG-Veränderungen.

Aus Tabelle IV ergibt sich die gleiche Aussage wie wir sie in Tabelle II bereits aufgezeigt haben. Patienten mit 60 Jahren und mehr haben danach häufiger EKG-Veränderungen ($= 0,005$).

e) Beziehungen zur Potenz der Neuroleptika.

Von den 1752 Patienten wurden 902 mit Neuroleptika behandelt. Davon entfielen - nach Potenzen eingeteilt - 274 (30,4 %) auf „schwach“ potente Mittel, 121 (13,4 %) auf „mittelstark“ potente Mittel, 233 (25,8 %) auf „stark“ potente Mittel und 274 (30,4 %) auf „sehr stark“ potente Mittel (Tabelle V). Die Prozentzahlen sind auf die 902 behandelten Patienten bezogen. In der Potenzklasse „schwach“ erhielten 268 (29,7 %) Kranke tricyclische Neuroleptika und 6 (0,7 %) Patienten nicht-tricyclische Neuroleptika; in der Potenzklasse „mittelstark“ ergab sich die Verteilung von 117 (13,0 %) mit tricyclischen Neuroleptika behandelten Kranken und 4 (0,4 %) mit nicht-tricyclischen Neuroleptika behandelten Patienten. Die Potenzklasse „stark“ war mit 223 (24,7 %) mit tricyclischen Neuroleptika Behandelten und mit 10 (1,1 %) mit nicht-tricyclischen Neuroleptika Therapierten besetzt. Tricyclische Neuroleptika der Potenz „sehr stark“ bekamen 90 (10,0 %) Patienten, wohingegen nicht-tricyclische Neuroleptika 184 (20,4 %) erhielten. Es zeigt sich, daß nicht-tricyclische Psychopharmaka zu rund 90 % in „sehr starker“ Potenz gegeben wurden, während tricyclische in „schwacher“, „mittelstarker“ und „starker“ Potenz in etwa gleicher Häufigkeit gegeben wurden. Die dreifache Wechselwirkung ist hier erstmals verschwunden.

- f) Beziehungen zum Geschlecht und chemischen Konstitutionen der Neuroleptika.

Tabelle VI zeigt, daß von den 902 mit Neuroleptika behandelten Patienten 590 (65,4 %) mit Phenothiazinen, 48 (5,3 %) mit Thioxanthenen und 158 (17,5 %) mit Butyrophenonen therapiert wurden. Im einzelnen ergab sich in Beziehung zum Geschlecht folgende Verteilung: 289 (32,0 %) der Männer und 301 (33,4 %) der Frauen wurden mit Phenothiazinen, 11 (1,2 %) Männer und 37 (4,1 %) Frauen mit Thioxanthenen sowie 106 (11,8 %) Männer und 158 (17,5 %) Frauen mit Butyrophenonen behandelt. Danach erhalten Männer weniger Butyrophenone als Frauen. Die relative Häufigkeit beträgt: Männer $p = 0,26$, Frauen $p = 0,32$.

- g) Beziehungen zum Alter und EKG-Veränderungen.

Von den 902 mit Neuroleptika behandelten Patienten zeigten 109 (12,0 %) EKG-Abnormitäten (Tab. VII). In der Altersklasse bis zu 59 Jahren waren 41 (4,5 %) abnorme EKG's, in der Klasse 60 Jahre und mehr 68 (7,5 %) pathologische EKG's zu finden. Damit ergibt sich die gleiche Aussage wie in Tabelle II, d.h. Patienten bis zu 59 Jahren haben weniger häufig abnorme EKG's als die 60-Jährigen und mehr.

h) Beziehungen zu EKG-Veränderungen und Herzglykosiden mit oder ohne Psychopharmaka.

Von 145 (8,3 %) Patienten, welche tricyclische Psychopharmaka und Herzglykoside bekommen, haben 29 (1,6 %) Veränderungen im EKG und 116 (6,6 %) keine EKG-Abnormitäten (Tabelle VIII). Bei 61 (3,5%) Kranken, welche nicht-tricyclische Psychopharmaka bekamen, waren in 9 (0,5 %) Fällen EKG-Abnormitäten vorhanden, in 52 (3,0 %) Fällen jedoch nicht. 158 (9,0 %) Patienten wurden nur mit Herzglykosiden behandelt; dabei waren in 44 (2,5 %) Fällen EKG-Veränderungen nachweisbar, in 114 (,5 %) jedoch nicht. Es kann daraus gefolgert werden, daß Patienten, welche Herzglykoside mit und ohne Kombination von Psychopharmaka bekommen hatten, weniger EKG-Veränderungen aufwiesen als psychisch Kranke, welche nicht mit Herzglykosiden behandelt worden waren.

In der Tabelle VIII zeigt sich weiter, daß von 145 (8,3 %) mit tricyclischen Psychopharmaka und Herzglykosiden behandelten Patienten 108 (6,2 %) Frauen und 37 (2,1 %) Männer sind.

Weiter ist die Verteilung von nicht-tricyclischen Psychopharmaka und Herzglykosiden so, daß 49 (2,8 %) Frauen und 12 (0,7 %) Männer von insgesamt 61 (3,5 %) Patienten mit entsprechenden Präparaten behandelt wurden. Jedoch wurden bei 158 (9,0 %)

Patienten nur Glykoside verordnet, wobei 75 (4,3 %) Frauen und 83 (4,7 %) Männer waren. Danach erhalten Frauen mehr tricyclische und nicht-tricyclische Psychopharmaka zusammen mit Herzglykosiden, Männer jedoch häufiger ausschließlich Glykoside.

Wie schon aus Tabelle I bekannt, ergibt sich auch hier, daß Frauen häufiger mit Psychopharmaka behandelt wurden. Die dreifache Wechselwirkung ist auch hier auf dem 0,001 %-Niveau gesichert.

- i) Beziehungen zu EKG-Veränderungen und Altersklassen sowie Herzglykosiden mit und ohne Psychopharmaka.

Tabelle IX zeigt, daß von 145 (8,3 %) Patienten, welche mit Glykosiden und tricyclischen Psychopharmaka behandelt worden waren, in der Altersgruppe bis zu 59 Jahren 51 (2,9 %) und in der Gruppe 60 Jahre und mehr 94 (5,4 %) Patienten waren. In 61 (3,5 %) Fällen, die mit nicht-tricyclischen Psychopharmaka und Herzglykosiden behandelt wurden, waren 23 (1,3 %) bis 59 Jahren, während 38 (2,2 %) 60 Jahre und mehr waren. Schließlich hatten von 158 (9,0 %) nur mit Herzglykosiden behandelten Patienten 53 (3,0 %) das Alter von 60 Jahren noch nicht erreicht, wohingegen 105 (6,0 %) 60-jährig und älter waren. Es zeigt sich, daß Patienten mit mehr als 60 Jahren deutlich häufiger Herzglykoside mit und ohne Psychopharmaka erhalten als Patienten bis zum 50. Lebensjahr.

Was die EKG-Veränderungen in Beziehung zu den gewählten Altersklassen angeht, so ergibt sich hier die gleiche Aussage wie in Tabelle II.

Von den 364 Patienten, welche mit Herzglykosiden behandelt worden waren, haben 82 (22,5 %) EKG-Veränderungen aufzuweisen, wohingegen 282 (77,5 %) keine Veränderungen im EKG hatten. Das heißt also, bei Patienten, die mit Psychopharmaka und Glykosiden behandelt worden waren, konnten weniger EKG-Veränderungen festgestellt werden.

6. Diskussion

Die meisten Hinweise über EKG-Veränderungen nach Behandlung mit Psychopharmaka beschränken sich auf Kasuistik. Auch die Ergebnisse an größeren Untersuchungsreihen gehen in der Regel über Angaben von Rohwerten und Prozentzahlen nicht hinaus. Die wenigen Veröffentlichungen, in denen eine prospektive Planung vorausging, beschäftigen sich häufig mit Teilproblemen. Die Besprechung unserer Untersuchungsergebnisse muß sich daher in erster Linie auf eigene Interpretationen stützen.

Bei den 1752 in die Untersuchung eingegangenen psychisch Kranken wäre aufgrund der Literaturhinweise zu erwarten gewesen, daß die Gruppe der mit tricyclischen Psychopharmaka behandelten Kranken (5,5 %) häufiger EKG-Veränderungen aufzuweisen gehabt hätte als jene mit nicht-tricyclischen Psychopharmaka behandelten Patienten (1,3 %). Dies scheint sich anhand der Prozentzahlen auch zu bestätigen. Bringt man diese Angaben mit den Zahlen der insgesamt mit tricyclischen Psychopharmaka Behandelten (737) und den mit nicht-tricyclischen Psychopharmaka Therapierten (211) in Beziehung, so ist zu erkennen, daß die 95 EKG-Veränderungen in die Gruppe der mit Tricyclica behandelten Patienten 12,9 % entsprechen, wohingegen die 23 EKG-Veränderungen in der Gruppe der nicht-tricyclischen Psychopharmaka 10,9 % ergeben.

Es zeigt sich schon hier, daß die untersuchten Kollektive nicht ganz einheitlich sind. Geht man nun von dem Merkmal EKG-Veränderungen „ vorhanden oder nicht vorhanden“ aus und setzt diese in Beziehung zu den mit und ohne Psychopharmaka behandelten psychisch Kranken, so zeigt sich, daß innerhalb der Gruppen der nicht mit Psychopharmaka Therapierten häufiger EKG-Veränderungen (15,5 %) auftraten als in der Gruppe der mit Psychopharmaka behandelten Kranken (12,4 %). Man wird sich also fragen müssen, durch welche Faktoren werden diese Auffälligkeiten hervorgerufen.

In allen Tabellen ließ sich kein Zusammenhang zwischen EKG-Veränderungen und Geschlecht sichern. Damit konnten wir die Ergebnisse der Untersuchungen von S u w a (26) nicht bestätigen. Allerdings konnte eine Wechselwirkung zwischen EKG-Abnormitäten und den gewählten Altersklassen hoch gesichert werden. Dieses Ergebnis könnte einem erfahrenen Arzt banal vorkommen. Es hat aber einen großen Aussagewert für unsere weitere Untersuchung.

Gliedert man die dreidimensionalen Kontingenztafeln nach EKG-Veränderungen, Geschlecht und einer weiteren Dimension auf, z.B. bestimmter tri- und nicht-tricyclischer Antidepressiva und Neuroleptika-Gruppen, neuroleptischer Potenz, chemischer Konstitution der Neuroleptika, Psychopharmakabehandlung mit und ohne Kombination mit Herzglykosiden, so läßt sich hier statistisch kein Zusammenhang sichern. Diese Ergebnisse weichen von

denen der Autoren S u w a (26) B a n und J e a n (2) und M o c c e t t i (17) ab. Hier zeigt sich der Vorteil einer Auswertung mit Hilfe von dreidimensionalen Kontingenztafeln.

Ein weiteres Ergebnis unserer Untersuchungen ist die statistische Sicherung des Zusammenhanges zwischen Geschlecht und chemischer Konstitution der Neuroleptika. Hier zeigte sich, daß Männer weniger Butyrophenone verordnet bekommen als Frauen. Wenn man davon ausgeht, daß die Gruppe der Butyrophenone vornehmlich von dem sehr stark potenten Haloperidol besetzt ist, wird man daraus schließen können, daß bei Frauen häufiger mit sehr stark potenten Neuroleptika therapiert wird als bei Männern. Trotz intensiver Rücksprache mit erfahrenen Psychiatern konnten wir vorerst keine Klärung dieses Phänomens finden.

Die eigene Untersuchung ergab weiter, daß Frauen häufiger tricyclische oder nicht-tricyclische Psychopharmaka zusammen mit Herzglykosiden, Männer jedoch häufiger ausschließlich Herzglykoside bekamen. Ganz allgemein zeigte sich aber auch, daß Frauen häufiger mit Psychopharmaka behandelt wurden als Männer.

Nimmt man jedoch die Dimension „ EKG - Veränderungen " hinzu, so läßt sich hier kein statistischer Zusammenhang zwischen diesen Faktoren sichern.

Auffallend war schließlich die Tatsache, daß Patienten,

welche Herzglykoside mit und ohne Kombination mit Psychopharmaka bekommen haben, häufiger EKG-Veränderungen hatten als Patienten, welche nicht mit Herzglykosiden therapiert worden waren. Man kann daraus folgern, daß Patienten, die Herzglykoside bekommen, häufiger EKG-Veränderungen haben als Kranke ohne Glykosidbehandlung.

Bei näherer Betrachtung des Faktors "Alter" und "Therapieart" zeigt sich, daß Patienten der Altersgruppe 60 Jahre und darüber häufiger Herzglykoside mit und ohne Psychopharmaka erhalten als Kranke der Altersklasse bis zu 59 Jahren. Allerdings muß hier beachtet werden, daß Patienten mit 60 Jahren und mehr nicht nur häufiger Glykoside bekamen sondern auch Psychopharmaka.

Faßt man die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zusammen, so erhebt sich schließlich die Frage, inwieweit unsere Resultate verallgemeinert werden können. Auf die geringe Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen wurde bereits hingewiesen. Inwieweit überhaupt die Patientenkollektive wie die der in die Untersuchung eingegangenen psychiatrischen Krankenhäuser vergleichbar sind, muß vorerst offen bleiben, zumal die Zusammensetzung des Patientengutes im Hinblick auf die unterschiedliche Größe der Krankenhäuser eine nicht unerhebliche Rolle spielen könnte. Außerdem ist zu beachten, daß Ergebnisse, die man an hospitalisierten Patienten erhält, nicht auf die Gesamtheit beispielsweise aller psychisch Kranker oder aller hier gewählten Altersklassen oder aller Frauen verallgemeinert werden können.

Insgesamt scheint die Hauptaussage darin zu bestehen, daß zwischen Psychopharmaka - gleich welcher chemischer Konstitutionen oder neurolepti-

scher Potenz - und EKG-Veränderungen keine Assoziationen nachzuweisen sind.

Die im höheren Lebensalter zunehmende Häufigkeit der EKG-Veränderungen macht es wahrscheinlich, daß diesen überwiegend arteriosklerotische Cardio-pathien zugrunde liegen. Das statistische Ergebnis unterstützt jedenfalls unsere Annahme, daß insbesondere die hier als pathologisch deklarierten EKG-Befunde auch bei psychiatrischen Patienten nicht durch Neuroleptika hervorgerufen werden, sondern mit einer großen Wahrscheinlichkeit für ischämische Herzkrankheiten sprechen. Auch im Rahmen von Untersuchungen über coronare Herzkrankheiten und Risikofaktoren bei psychiatrischen Patienten können also für EKG-Befunde, sofern sich diese auf die hier getroffene Auswahl schwerer Veränderungen beschränken, die gleichen Bewertungskriterien angewandt werden, wie sie in epidemiologischen Studien allgemein gelten.

Die Frage, ob geringgradige EKG-Veränderungen, insbesondere vereinzelt auftretende Extrasystolen und Repolarisationsstörungen leichteren Grades, durch Neuroleptika verursacht werden, ist in dieser Arbeit nicht untersucht worden. Nach den Literaturangaben und dem Ergebnis dieser Studie scheinen aber EKG-Veränderungen durch Psychopharmaka überwiegend solche Störungen zu beinhalten.

Will man die Frage, ob Psychopharmaka zu EKG-Veränderungen führen oder nicht, unzweideutig beantworten, so wird man letztlich eine Überprüfung an prospektiv geplanten, balancierten Beobachtungen vornehmen müssen.

7. Zusammenfassung

Im Rahmen eines großen epidemicologischen Kreislau fforschungsprogrammes wurde

1. an einem Kollektiv von 1752 psychisch Kranken aus 8 psychiatrischen Krankenhäusern innerhalb des Zeitraumes von Oktober 1970 bis Februar 1973 u.a. die Frage untersucht, inwieweit EKG-Veränderungen schwereren Grades, die mit großer Wahrscheinlichkeit für eine Cardiorpathie sprechen, von Faktoren wie Geschlecht, Alter, Gabe von tricyclischen und nichttricyclischen Psychopharmaka mit und ohne Kombination mit Herzglykosiden, Potenz der Neuroleptika und chemische Konstitutionen der Neuroleptika abhängig sind.
2. Analyse der Fragestellungen, Untersuchungs- und Auswertungsmethodik wurden eingehend erörtert.
3. Es besteht ein statistisch gesicherter Zusammenhang zwischen EKG und Lebensalter. Bei Patienten mit zunehmendem Lebensalter treten unabhängig von Geschlecht und Verordnung von Herzglykosiden häufiger EKG-Veränderungen auf.
4. Ein Zusammenhang zwischen EKG-Veränderungen und Faktoren wie Geschlecht, Gabe von tricyclischen und nicht-tricyclischen Psychopharmaka mit und ohne Kombination mit Herzglykosiden, Potenz der Neuroleptika und chemische Konstitutionen der Neuroleptika ließ sich statistisch nicht sichern.
5. Die Schwierigkeiten einer Interpretation für die Verallgemeinerung der Resultate wurde besprochen.

8. Literaturverzeichnis

- 1.) AYD, F.J.jr.: Cardiovascular Effects of Phenothiazines. International Drug Therapy Newsletter. Volume V Numbers 1 and 2: 1 - 8 (1970)
- 2.) BAN, T.A.; St. JEAN, A.S.: Electrocardiographie changes induced by phenothiazine drugs. Am. Heart. J. 70: 575-576 (1965)
- 3.) BOETERS, U.: EKG-Veränderungen unter der Therapie mit tricyclischen Psychopharmaka und ihre klinische Relevanz. Hippokrates 2:236-238 (1971)
- 4.) BORDA, J.: Tricyclische Antidepressiva selbst bei kardial Vorgeschädigten nicht „kardiotoxisch“. 74. Annual Meeting of American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Medizin 16: (1973)
- 5.) COCHRAN, W.G.: In SNEDECOR and COCHRAN: Statistical methods, 6 th ed. (Jowa State University Press, Ames 1967)
- 6.) ECKMANN, F.: Psychopharmaka am Arbeitsplatz und ihre Gefahren aus der Sicht der psychiatrischen Rehabilitation. Arbeitsmedizin, Zeitschrift für Praxis, Klinik, Forschung, Prävention, Begutachtung, Rehabilitation 8: 184-186 (1973)
- 7.) HAASE, H.J.: Therapie mit Psychopharmaka und anderen psychotropen Medikamenten. F.K.Schattauer-Verlag Stuttgart - New York (1972)
- 8.) HARTMANN, K.: Ambulante medikamentöse Dauertherapie bei Psychosen. Dtsch.med.J. 16: 529-532 (1961)
- 9.) HUSTON, J.R. und BELL, G.E.: The effect of thioridazinehydrochlorid and chlorpromazine od the electrocardiogram. J.Amer.med.Ass. 198: 16-20 (1966)
- 10.) JESCHINSKY, H.J.: Einige χ^2 - Tests zur Hypothesenprüfung bei Kontingenztafeln. Meth.Inform. Med. 7: 187-200 (1968)

- 11.) KALTENBACH, M.; MÜLLER, H.; ORTMANN, W. und
von SCHMIDT, J.: Kardiotoxische Wirkung von Psycho-
pharmaka ?
Dtsch.Med.Wochenschrift, 95, 44: 2214-2217
(1970)
- 12.) LABORIT, H.; HUGUENARD, P. et ALLUAUME, R.:
Un nouveau stabilisateur végétatif (le 4560 R.P.)
Presse méd.60: 206 - 216 (1952)
- 13.) LANCASTER, H.O.: The exact partition of X^2 and its
application to the problem of pooling of small
expectations.
Biometrika 37: 267-270 (1950)
- 14.) LANCASTER, H.O.: Complex contingency tables treated
by the partition of X^2 . J.roy.statist.Soc.13:
242-249 (1951)
- 15.) LANCASTER, H.O.: On tests of independence in several
dimensions.
J. austr.math.Soc. 1: 241-254 (1960)
- 16.) MIELKE, F.A.: Über das Rauwolfia Alkaloid Reserpin
(Serpasil) in der Psychiatrie.
Arch.Psychiat.Nervenkr. 194: 263 (1956)
- 17.) MOCSETTI, T.; LICHTLEIN, P.; ALBERT, H.; MEIER, E.
und IMBACH, P.: Kardiotoxizität der tricyclischen
Antidepressiva. Schweizerische Medizinische
Wochenschrift 101: 1 - 10 (1971)
- 18.) MOIR, D.C.; CORNWELL, W.B.; DINGWALL-FORDYCE, J.;
CROOKS, J.; O'MALLEY, K.; TURNBULL, M.J. und
WEIR, R.D.: Cardiotoxicity of Amitriptyline.
The Lancet 16: 561-562 (1972)
- 19.) MÜLLER, H.; BATTEGAY, R.: Arbeitsversuche mit und
ohne Digitalis zur Objektivierung einer la-
tenten Herzinsuffizienz bei psychiatrischen
Personen im Alter von 50 bis 70 Jahren und
Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen zwischen
20 bis 30 Jahren.
Zeitschrift für Kreislaufforschung 9: 821-843
(1971)
- 20.) OKAMOTO, S.; TAKEDA, A.; HATASHITA, J. und HATASHITA, K.
A Clinical and Experimental Study on the
Influences of Psychotropic Drugs on the Cardiac
Function. Annual Report of the Pharmaco-
psychiatry Research Foundation 1: (1969)

- 21.) PEELE, R.; von LOETZEN, I.S.: Phenothiazine Deaths:
A Critical Review. Presented at the 12th
Annual Meeting Dallas, Texas (1972)
- 22.) PIESCHL, D.: Die kardiovasculären Wirkungen der
Neuroleptika nach dem heutigen Erkenntnis-
stand.
Nervenarzt 44: 212-215 (1973)
- 23.) PÖLDINGER, W.; SCHMIDLIN, P.: Index Psychopharma-
corum.
Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart (1967)
- 24.) PROPPE, A.: Das Primat der Fragestellung für eine
wissenschaftlich nutzbare Dokumentation.
Med.Docum. 4 : 73 - 78 (1960)
- 25.) SUWA, N.; JAMASHITA, I.; Ito, K.; KIMURA, N.;
Ito, K.; TAKAHASHI, S.; MOROJI, T.:
Side Effects of Psychotropic Drugs in Prolonged
Administration (I),
Pharmacopsychiatry Research Foundation 1:
1 - 16 (1969)
- 26.) SUWA, N.; JAMASHITA, I.; TAKAHASHI, S.; KATO, I.;
KOSEKI, T.; MIYAMURA, A. und WATANABE, H.:
Side Effects of Psychotropic Drugs in Prolonged.
Administration (II) On the cardiac Function.
Pharmacopsychiatry Research Foundation 2:
1 - 9 (1970)
- 27.) WAGNER, G.: Die Bedeutung von Nullbefunden.
11. Biometrisches Kolloquium der deutschen
Region der Biometrie Society Hannover 1964.
Ref.Meth.Inform. Med. 3 : 86 (1964)

9. A b b i l d u n g e n u n d T a b e l l e n

Tabelle I: Dreidimensionale Kontingenztafel.

A = EKG-Veränderungen; B = Geschlecht; C = Psychopharmakagruppen.

EKG-Veränderungen	Geschlecht	Psychopharmakagruppen				Σ	
		tricyclisch absolut	%	nicht tricyclisch absolut	%	ohne Psychopharmaka absolut	%
Ja	M	38	2,2	7	0,4	81	4,6
	F	57	3,3	16	0,9	44	2,5
	Summe	95	5,5	23	1,3	125	7,1
						243	13,9
Nein	M	297	17,0	75	4,3	381	21,7
	F	345	19,7	113	6,4	298	17,0
	Summe	642	36,7	188	10,7	679	38,7
						1509	86,1
Gesamt	M	335	19,1	82	4,7	462	26,4
	F	402	22,9	129	7,4	342	19,5
	Summe	737	42,0	211	12,1	804	45,9
						1752	100,0

FG

V U = 47,40
V AB = 0,32
V AC = 4,10
V BC = 34,44
V ABC = 8,54

**

Tabelle II:

Dreidimensionale Kontingenztafel.

A = EKG-Veränderungen; B = Altersklassen; C = Psychopharmakagruppen.

EKG-Veränderungen	Alters- klassen	Psychopharmakagruppen						Σ	
		tricyclisch		nicht tricyclisch		ohne Psychopharmaka			
		absolut	%	absolut	%	absolut	%		
Ja	≤ 59	32	1,8	11	0,6	30	1,7	73	4,1
	≥ 60	63	3,6	12	0,7	95	5,4	170	9,7
	Summe	95	5,4	23	1,3	125	7,1	243	13,8
	≤ 59	372	21,2	103	5,9	350	20,0	825	47,1
Nein	≥ 60	270	15,4	85	4,9	329	18,8	684	39,1
	Summe	642	36,6	188	10,8	679	38,8	1509	86,2
	≤ 59	404	23,1	114	6,5	380	21,7	898	51,3
	≥ 60	333	19,0	97	5,5	424	24,2	854	48,7
Gesamt	Summe	737	42,1	211	12,0	804	45,9	1752	100,0

FG

V U = 71,46

V AB = 50,82

V AC = 4,10

V BC = 9,49

V ABC = 7,05

1 ***

2

2

2 *

Tabelle III:

Dreidimensionale Kontingenztafel.

A = EKG-Veränderungen; B = Geschlecht ; C = Antidepressiva und Neuroleptikagruppen

EKG-Veränderungen	Geschlecht	Antidepressiva und Neuroleptikagruppen								Σ			
		tri.-Neurol.		nicht tri.-Neurol.		tri.-Antidepr.		nicht tri.-Antidepr.			ohne Psychopharmaka		
		absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%				
Ja	M	37	2,1	7	0,4	1	0,1	0	0,0	81	4,6	126	7,2
	F	50	2,9	15	0,9	7	0,4	1	0,1	44	2,5	117	6,8
	Summe	87	5,0	22	1,3	8	0,5	1	0,1	125	7,1	243	14,0
	M	291	16,6	71	4,1	6	0,3	4	0,2	381	21,7	753	42,9
Nein	F	321	18,3	110	6,3	24	1,4	3	0,2	298	17,0	756	43,2
	Summe	612	34,9	181	10,4	30	1,7	7	0,4	679	38,7	1509	86,1
	M	328	18,7	78	4,5	7	0,4	4	0,2	462	26,4	879	50,2
	F	371	21,2	125	7,1	31	1,8	4	0,2	342	19,5	873	49,8
Gesamt	Summe	699	39,9	203	11,6	38	2,2	8	0,4	804	45,9	1752	100,0

FG

V U 76,09 13

V AB 0,32 1

V AC 6,28 4

V BC 46,56 4

V ABC 22,93 4

Tabelle IV: Dreidimensionale Kontingenztafel.

A = EKG-Veränderungen; B = Altersklassen; C = Antidepressiva- und Neuroleptikgruppen

EKG-Veränderungen	Alters- klassen	Antidepressiva- und Neuroleptikgruppen								Σ			
		tri.-Neurol.		nicht tri.-Neurol.		tri.-Antidep.		nicht tri.-Antidep.			ohne Psychopharm.		
		absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%				
Ja	≤ 59	31	1,8	10	0,6	1	0,1	1	0,1	30	1,7	73	4,3
	≥ 60	56	3,2	12	0,7	7	0,4	0	0,0	95	5,4	170	9,7
	Summe	87	5,0	22	1,3	8	0,5	1	0,1	125	7,1	243	14,0
Nein	≤ 59	357	20,4	98	5,6	15	0,9	5	0,3	350	20,0	825	47,2
	≥ 60	255	14,6	83	4,7	15	0,9	2	0,1	329	18,8	684	39,1
	Summe	612	35,0	181	10,3	30	1,8	7	0,4	679	38,8	1509	86,3
Gesamt	≤ 59	388	22,1	108	6,2	16	0,9	6	0,3	380	21,7	898	51,2
	≥ 60	311	17,8	95	5,4	22	1,3	2	0,1	424	24,2	854	48,8
	Summe	699	39,9	203	11,6	38	2,2	8	0,4	804	45,9	1752	100,0

FG

V U = 89,66 13
 V AB = 50,82 1 ***
 V AC = 6,28 4
 V BC = 13,57 4 **
 V ABC = 18,99 4 ***

Tabelle V:

Dreidimensionale Kontingenztafel.

A = EKG-Veränderungen; B = tricyclische und nicht-tricyclische Neuroleptika;

C = Neuroleptische Potenzklassen.

EKG-Veränderungen	Neuroleptika	Neuroleptische Potenzklassen						Σ			
		schwach		mittelstark		stark				sehr stark	
		absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%		
ja	tricycl	33	3,7	15	1,7	23	2,5	16	1,6	87	9,7
	nicht tricycl	1	0,1	1	0,1	1	0,1	19	2,1	22	2,4
	Summe	34	3,8	16	1,8	24	2,6	35	3,9	109	12,1
	tricycl	235	26,1	102	11,3	200	22,2	75	8,3	612	67,8
Nein	nicht tricycl	5	0,6	3	0,3	9	1,0	164	18,2	181	20,1
	Summe	240	26,7	105	11,6	209	23,2	239	26,5	793	87,9
	tricycl	268	29,7	117	13,0	223	24,7	90	10,0	698	77,4
	nicht tricycl	6	0,7	4	0,4	10	1,1	184	20,4	204	22,6
Gesamt	Summe	274	30,4	121	13,4	233	25,8	274	30,4	902	100,0

FG

V U = 454,61 10
V AB = 0,38 1
V AC = 1,04 3
V BC = 446,31 3 ***
V ABC = 6,88 3

Tabelle VI:

Dreidimensionale Kontingenztafel.

A = EKG-Veränderungen; B = Geschlecht; C = Neuroleptikagruppen.

EKG-Veränderungen	Geschlecht	Neuroleptikagruppen						Σ	
		Phenothiazine		Thioxanthene		Butyrophenone			
		absolut	%	absolut	%	absolut	%		
Ja	M	31	3,4	0	0,0	13	1,4	44	4,8
	F	41	4,5	3	0,3	21	2,3	65	7,1
	Summe	72	7,9	3	0,3	34	3,7	109	11,9
	M	258	28,6	11	1,2	93	10,3	362	40,1
Nein	F	260	28,8	34	3,8	137	15,2	431	47,8
	Summe	518	57,4	45	5,0	230	25,5	793	87,9
	M	289	32,0	11	1,2	106	11,8	406	45,0
	F	301	33,4	37	4,1	158	17,5	496	55,0
Gesamt	Summe	590	65,4	48	5,3	264	29,3	902	100,0

FG

V U = 19,99 7
 V AB = 1,08 1
 V AC = 1,79 2
 V BC = 15,72 2 ***
 V ABC = 1,40 2

Tabelle VII: Dreidimensionale Kontingenztafel.
A = EKG-Veränderungen; B = Altersklassen ; C = Neuroleptikagruppen.

EKG-Veränderungen	Alters- klassen	Neuroleptikagruppen						Σ	
		Phenothiazine		Thioxanthene		Butyrophenone			
		absolut	%	absolut	%	absolut	%		
Ja	≤ 59	27	3,0	1	0,1	13	1,4	41	4,5
	≥ 60	45	5,0	2	0,2	21	2,3	68	7,5
	Summe	72	8,0	3	0,3	34	3,7	109	12,0
	≤ 59	295	32,7	25	2,8	135	15,0	455	50,5
Nein	≥ 60	223	24,7	20	2,2	95	10,5	338	37,4
	Summe	518	57,4	45	5,0	230	25,5	793	87,9
	≤ 59	322	35,7	26	2,9	148	16,4	496	55,0
	≥ 60	268	29,7	22	2,4	116	12,9	406	45,0
Gesamt	Summe	590	65,4	48	5,3	264	29,3	902	100,0

FG

V U = 18,64 7
V AB = 15,14 1 ***
V AC = 1,79 2
V BC = 0,16 2
V ABC = 1,55 2

Tabelle VIII: Dreidimensionale Kontingenztafel.

A = EKG-Veränderungen; B = Geschlecht; C = Psychopharmaka und Herzglykoside.

EKG- Veränderungen		Ge- schlecht	Psychopharmaka und Herzglykoside										Σ			
			tricyclisch	nicht tricycl.	tricycl. + Herzgl.	nicht tric. + Herzglyk.	nur Herz- glykoside	ohne Therapie								
			absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absol.	%				
Ja	M	30	1,7	5	0,3	8	0,5	2	0,1	27	1,5	54	3,1	126	7,2	
	F	36	2,1	9	0,5	21	1,2	7	0,4	17	1,0	27	1,5	117	6,7	
	Summe	66	3,8	14	0,8	29	1,7	9	0,5	44	2,5	81	4,6	243	13,9	
	M	268	15,3	65	3,7	29	1,7	10	0,6	56	3,2	325	18,6	753	43,1	
Nein	F	258	14,7	71	4,1	87	5,0	42	2,4	58	3,3	240	13,7	756	43,2	
	Summe	526	30,0	136	7,8	116	6,7	52	3,0	114	6,5	565	32,3	1509	86,3	
	M	298	17,0	70	4,0	37	2,1	12	0,7	83	4,7	379	21,6	879	50,1	
	F	294	16,8	80	4,6	108	6,2	49	2,8	75	4,3	267	15,2	873	49,9	
Gesamt		Summe	592	33,8	150	8,6	145	8,3	61	3,5	158	9,0	646	36,8	1752	100,0

FG

V U = 133,73 16
V AB = 0,35 1
V AC = 37,67 5 ***
V BC = 77,68 5 ***
V ABC = 18,03 5 **

Dreidimensionale Kontingenztafel.

A = EKG-Veränderungen; B = Altersklassen; C = Psychopharmaka und Herzglykoside.

EKG-Veränderungen	Alters-klassen	Psychopharmaka und Herzglykoside								Σ					
		tricyclisch	nicht tricycl.	tricycl. + Herzgl.	nicht tric. + Herzglyk.	nur Herzglykos.	ohne Therapie								
		absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%		absolut	%			
Ja	≤ 59	28	1,6	9	0,5	4	0,2	2	0,1	9	0,5	21	1,2	73	4,1
	> 60	38	2,2	5	0,3	25	1,4	7	0,4	35	2,0	60	3,4	170	9,7
	Summe	66	3,8	14	0,8	29	1,6	9	0,5	44	2,5	81	4,6	243	13,8
Nein	≤ 59	325	18,6	82	4,7	47	2,7	21	1,2	44	2,5	306	17,5	825	47,2
	> 60	201	11,5	54	3,1	69	3,9	31	1,8	70	4,0	259	14,8	684	39,1
	Summe	526	30,1	136	7,8	116	6,6	52	3,0	114	6,5	565	32,3	1509	86,3
Gesamt	≤ 59	353	20,1	91	5,2	51	2,9	23	1,3	53	3,0	327	18,7	898	51,2
	> 60	239	13,6	59	3,4	94	5,4	38	2,2	105	6,0	319	18,2	854	48,8
	Summe	592	33,7	150	8,6	145	8,3	61	3,5	158	9,0	646	36,9	1752	100,0

FG	16	1	5	5	5	5	5
	****	****	****	****	****	****	****
V	U	=	=	=	=	=	=
V	AB	=	50,83	37,67	61,36	17,29	ABC
V	AC	=					
V	BC	=					
V		=					

D a n k s a g u n g

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr.med. H. S c h w a l b, Institut für Prophylaxe der Kreislaufkrankheiten bei der Universität München (August-Lenz-Stiftung) für die Überlassung des Themas und die ständige Mühe und freundliche Bereitschaft, in zahlreichen Diskussionen die wissenschaftliche Qualifikation meiner Arbeit zu gewährleisten.

Dem Leiter der Dokumentationszentrale der Landeskrankenhäuser Schleswig-Holsteins und der Abteilung für epidemiologische und statistische Psychiatrie, Herrn Priv. Doz. Dr.med. F. E c k m a n n , danke ich für die wohlwollende Anleitung und Kontrolle bei der Lösung der statistischen Probleme.

LEBENS LAUF

Ich, Rainer Hanika, wurde am 29. 9. 1943 als Sohn des Facharztes Dr. med. Anton Hanika und seiner Ehefrau Gerhilde geb. Weis in Eger geboren. Nach dem Krieg kam ich mit meinen Eltern nach München und besuchte hier von 1949 - 1953 die Volksschule. Daraufhin trat ich in das Nymphenburger Realgymnasium in München ein, in dem ich 1965 das Abitur ablegte. Im Wintersemester 1965/66 belegte ich an der Universität München das Fach Naturwissenschaften. Im Sommersemester 1966 bekam ich die Genehmigung zur Humanmedizin überzuwechseln. Im September des Jahres 1969 legte ich daraufhin die ärztliche Vorprüfung ab und konnte im Dezember 1972 das Staatsexamen in Humanmedizin an der Universität München ablegen. Im Jahre 1973 war ich als Medizinalassistent im Landeskrankenhaus Schleswig beschäftigt. Ab Februar 1974 habe ich dann den chirurgischen Teil meiner Medizinalassistentenzeit in München in der Riefler Klinik abgeleistet und bin jetzt seit September im Zentralkrankenhaus Gauting als Medizinalassistent zur Ableistung der internen Pflichtzeit beschäftigt.

